



Europäisches  
Patentamt

European  
Patent Office

Office européen  
des brevets

PCT/IB04/50449

REC'D 06 MAY 2004

WIPO PCT

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterla-  
gen stimmen mit der  
ursprünglich eingereichten  
Fassung der auf dem näch-  
sten Blatt bezeichneten  
europäischen Patentanmel-  
dung überein.

The attached documents  
are exact copies of the  
European patent application  
described on the following  
page, as originally filed.

Les documents fixés à  
cette attestation sont  
conformes à la version  
initialement déposée de  
la demande de brevet  
européen spécifiée à la  
page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03101020.0 ✓

## PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;  
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets  
p.o.

R C van Dijk

BEST AVAILABLE COPY



Anmeldung Nr:  
Application no.: 03101020.0 ✓  
Demande no:

Anmeldetag:  
Date of filing: 15.04.03 ✓  
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

Philips Intellectual Property & Standards  
GmbH  
Steindamm 94  
20099 Hamburg  
ALLEMAGNE  
Koninklijke Philips Electronics N.V.  
Groenewoudseweg 1  
5621 BA Eindhoven  
PAYS-BAS

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:  
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.  
If no title is shown please refer to the description.  
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Verfahren zur Bestimmung von Zustandsgrößen sowie von Zustandsgrößenänderungen

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s)  
revendiquée(s)  
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/  
Classification internationale des brevets:

A61B5/00

Am Anmeldetag benannte Vertragstaaten/Contracting states designated at date of  
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LI LU MC  
NL PT RO SE SI SK TR

BESCHREIBUNGVERFAHREN ZUR BESTIMMUNG VON ZUSTANDSGRÖSSEN SOWIE VON  
ZUSTANDSGRÖSSENÄNDERUNGEN

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung von, insbesondere lokalen,  
 5 Zustandsänderungen in einem Untersuchungsbereich durch Ermittlung der räumlichen  
 Verteilung bzw. der Änderung der räumlichen Verteilung magnetischer Partikel in diesem  
 Untersuchungsbereich.

Zur Bestimmung physikalischer, chemischer und biologischer Zustandsgrößen jedweder Art  
 10 stehen dem Fachmann je nach Aufgabenstellung und zu untersuchendem Objekt vielfältigste  
 direkte und indirekte Messmethoden zur Verfügung. Von besonderem Interesse sind dabei  
 häufig solche Messverfahren, mit denen sich Zustandsparameter in Medien bestimmen lassen,  
 die nicht unmittelbar einem Messinstrument oder einer Messsonde zugänglich sind. Geeignete  
 Beispiele für eine indirekte Parameterbestimmung stellen die Verfolgung von Reaktionspara-  
 15 metern wie Temperatur und Reaktionsfortgang bei chemischen Herstellverfahren mittels  
 optischer Verfahren oder die Begutachtung der Qualität von Werkstoffteilen, zum Beispiel auf  
 die Existenz von Rissen, mittels Ultraschall dar. Insbesondere bei der Untersuchung von  
 lebendem Gewebe ist man häufig für die Bestimmung von zum Beispiel Temperatur, pH-Wert  
 oder der Konzentration an bestimmten Inhaltsstoffen auf indirekte Messverfahren angewiesen.  
 20 Derartige indirekte Messmethoden sind jedoch regelmäßig aufwendiger und mit einem  
 größeren Messfehler behaftet als direkte Bestimmungsverfahren. Für mannigfaltige Herstell-  
 verfahren oder Erzeugnisse sucht man daher verstärkt nach Möglichkeiten, die zu untersu-  
 chenden Parameter sehr exakt zerstörungsfrei und auf indirekte Weise bestimmen zu können.  
 Von besonderem Wert sind dabei diejenigen Messmethoden, mit denen sich Informationen  
 25 über lokal eng begrenzte Bereiche eines Untersuchungsobjekts gezielt ermitteln lassen.

Ein Verfahren zur nicht-invasiven Ermittlung chemischer und physikalischer Zustände innerhalb eines tierischen oder menschlichen Körpers ist zum Beispiel der EP 0 95 124 A zu entnehmen. Danach können unter Verwendung der magnetischen Resonanzspektroskopie mit einem homogenen Konstantmagnetfeld und einem Hochfrequenzmagnetfeld aus den Parametern eines gemessenen Kernresonanzspektrums die Temperatur sowie der pH-Wert innerhalb ausgewählter Volumensegmente in einem Untersuchungsbereich ermittelt bzw. festgestellt werden.

In einer Ausgestaltung des Verfahrens gemäß EP 0 95 124 A werden zusätzlich zu einem homogenen Konstantmagnetfeld drei orthogonal verlaufende Gradientenfelder erzeugt, die zeitlich asynchron moduliert sind, wodurch ein lokales Magnetresonanzsignal nur im Schnittpunkt der drei Ebenen der Gradientenfelder erfasst wird. Diese Ausführungsform befindet sich in der Literatur als „Sensitive point“-Verfahren beschrieben (s.a. Hinshaw, J. Appl. Phys. 47 (1976), Seiten 3709 bis 3721). Ferner ist es gemäß EP 0 95 124 A möglich, Aussagen über die Temperatur und den pH-Wert in lebenden Objekten zu erhalten, indem man einem homogenen Magnetfeld ein Gradientenfeld derart überlagert, dass lediglich ein eng umgrenztes Volumen im Bereich des zu untersuchenden Messpunktes über eine hohe Homogenität und alle umliegenden Bereiche über eine erhebliche Inhomogenität verfügen. Dieses Verfahren ist in der Literatur als „FONAR“-Verfahren bekannt (s.a. Damadian, Physiol. Chem. Phys. 8 (1976), Seiten 61 bis 65). Nachteilig an dem in der EP 0 95 124 vorgestellten Messverfahren ist, dass es nicht ohne weiteres möglich ist, den lokal begrenzten Untersuchungsbereich zu verschieben bzw. wandern zu lassen, um z.B. zuverlässige Aussagen über einen, größeren zusammenhängenden Untersuchungsbereich machen zu können oder um örtliche Veränderungen des Untersuchungsobjekts zeitnah verfolgen zu können. Zwar konnte durch Verbesserung der Magnetresonanz-Imaging (MRI)-Verfahren in den letzten Jahren die Messgeschwindigkeit deutlich gesteigert werden, jedoch stellt sich die Bestimmung von Parametern wie Temperatur, Druck und pH-Wert für viele Anwendungen immer noch als zu langsam und zu ungenau dar.

- Der DE 37 51 918 T2 ist ein Verfahren zur Gewinnung eines In-Vivo-Bildes eines tierischen oder menschlichen Organs oder Gewebes mit Hilfe der Kernspinresonanztechnologie zu entnehmen, bei dem eine bildverbessernde Dosis eines Kernspintomographiekontrastmittels in
- 5 Form eines auf bestimmte Weise herzustellenden superparamagnetischen Fluids eingesetzt wird. Über das magnetische Kontrastmittel sollen die magnetischen Eigenschaften des untersuchten Gewebes in der Weise beeinflusst werden, dass die eingestrahlten Protonen ein verbessertes Relaxationsverhalten zeigen. Dabei lassen superparamagnetische und ferromagnetische Substanzen durch Reduzierung von  $T_2$  das Magnetresonanzbild dunkler
- 10 erscheinen. Geeignete Kontrastmittel für die Kernspintomographie erfordern allerdings regelmäßig eine äußerst stabile Lösung, um die Empfindlichkeit der Kernresonanzmessung wirksam erhöhen zu können. Die Stabilität geeigneter wässriger Fluide von superparamagnetischen Eisenoxiden wird jedoch häufig durch ein Verklumpen in Folge magnetischer Anziehungskräfte zwischen den Partikeln erheblich eingeschränkt. Die DE 37 51 918 T2
- 15 schlägt nun ein vierstufiges Verfahren für die Herstellung eines stabilen superparamagnetischen Fluids aus zwei- und dreiwertigen Metallsalzen vor. Die mit diesem Verfahren gewonnenen magnetischen Partikel können zwar dazu beitragen, den anatomischen und physiologischen Kontrast zu erhöhen, sind aber regelmäßig nicht geeignet, um Parameter wie Temperatur und pH-Wert mittels der MRI-Technik genauer und schneller erfaßbar zu machen. Zudem erfordert die Kernspintomographie den Einsatz sehr starker Magnetfelder mit einer hohen Homogenität. Hierfür wird üblicherweise auf supraleitende Spulen unter Verwendung einer Kühlung mit flüssigem Helium zurückgegriffen. Das Verfahren der Kernspintomographie ist folglich stets mit einem hohen apparativen Aufwand verbunden.
- 20
- 25 Kernspinresonanzmessungen werden ebenfalls eingesetzt, wie von Perez et al. (J.Am.Chem.Soc., 2002, 124 (12), Seiten 2856 und 2867) beschrieben, um DNA-Wechselwirkungen zu detektieren. Dabei wird ausgenutzt, dass an magnetischen Partikeln gebundene DNA- bzw. Oligonucleotidsequenzen mit komplementärer DNA hybridisiert. Ist auch die komplementäre DNA an einem magnetischen Partikel fixiert, kann es zu einer stabilen Cluster-

bildung kommen mit der Folge, dass die  $T_2$ -Relaxationszeiten von Wasserstoffkernen benachbarter Wassermoleküle abnehmen. Diese Veränderung lässt sich mittels Kernspintomographie sichtbar machen.

- 5 Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Ermittlung insbesondere lokal begrenzter Zustandsgrößen in einem Untersuchungsbereich auf apparativ einfache und demgemäß kostengünstige sowie reproduzierbare und präzise Weise zugänglich zu machen, das zudem nicht mehr mit den Nachteilen der Messverfahren des Stands der Technik behaftet ist. Des weiteren lag der vorliegenden Erfindung die Aufgabe zugrunde, ein
- 10 Verfahren zur lokal begrenzten Ermittlung physikalischer, chemischer oder biologischer Zustandsgrößen bzw. Zustandsgrößenänderungen zur Verfügung zu stellen, das zur in-situ-Ermittlung dieser Zustandsgrößen eingesetzt werden kann und die Untersuchung von Werkstoffen sowie von lebender Materie gestattet.
- 15 Demgemäß wurde ein Verfahren zur, insbesondere in-situ, Bestimmung von physikalischen, chemischen und/oder biologischen Eigenschaften oder Zustandsgrößen, insbesondere von Stoffkonzentrationen, Temperatur, pH-Wert und/oder physikalischen Feldern, und/oder der Änderung von physikalischen, chemischen und/oder biologischen Eigenschaften oder Zustandsgrößen in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts durch Ermittlung
- 20 der Veränderung der räumlichen Verteilung von magnetischen Partikeln in diesem Untersuchungsbereich oder in Teilen desselben in Abhängigkeit von der Einwirkung von, insbesondere physikalischen, chemischen und/oder biologischen, Einflußgrößen auf zumindest einen Teilbereich und/oder den, insbesondere physikalischen, chemischen und/oder biologischen, Gegebenheiten in zumindest einem Teilbereich des Untersuchungsbereichs durch die
- 25 folgenden Schritte:
  - a) Einbringen von magnetischen Partikeln in zumindest einen Teil des Untersuchungsbereichs in einem ersten Zustand, in dem zumindest ein Teil der zu untersuchenden magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich oder in Teilen desselben agglomeriert und/oder zu zweit oder zu mehreren, insbesondere kovalent, ionisch,

- koordinativ oder über Wasserstoff-Brückenbindungen oder Van-der-Waals-Bindungen, aneinander gekoppelt, insbesondere in ihrer Bewegungsfreiheit zumindest teilweise eingeschränkt, vorliegen, oder von magnetischen Partikeln in zumindest einen Teil des Untersuchungsbereichs in einem zweiten Zustand, in dem die Partikel entagglomeriert und/oder entkoppelt sowie agglomerierbar und/oder koppelbar vorliegen,
- 5 b) Erzeugen eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt,
- 10 c) Verändern der, insbesondere relativen, räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich oder Veränderungen der magnetischen Feldstärke in dem ersten Teilbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert,
- d) Erfassen von Signalen, die von der durch diese Veränderung beeinflussten Magnetisierung im Untersuchungsbereich abhängen, und
- 15 e) Auswerten der Signale zur Gewinnung von Information über die Änderung der räumlichen Verteilung der magnetischen Partikel und/oder über physikalische, chemische und/oder biologische Zustandsgrößen oder deren Änderung im Untersuchungsbereich.

Das erfindungsgemäße Verfahren nutzt den Effekt, dass magnetische Partikel ihre Eigenschaften verändern, wenn sie dicht gedrängt vorliegen. Durch Modifikation der Umgebung der Partikel kann gezielt eine Entfernungsveränderung unter den Partikeln und/oder eine Änderung der freien Beweglichkeit dieser Partikel herbeigeführt werden.

20

Das erfindungsgemäße Verfahren macht dabei im wesentlichen Gebrauch von einer Anordnung, wie sie in der unveröffentlichten deutschen Patentanmeldung mit dem Aktenzeichen 101 51 778.5 beschrieben ist. Auch für bevorzugte Ausführungsformen dieser Anordnung wird hiermit auf die vorgenannte Patentanmeldung verwiesen.

25

Mit der erfindungsgemäß zum Einsatz kommenden Anordnung wird im Untersuchungsbereich ein räumlich inhomogenes Magnetfeld erzeugt. In dem ersten Teilbereich ist das Magnetfeld so schwach, dass die Magnetisierung der Partikel mehr oder weniger stark vom äußeren Magnetfeld abweicht, also nicht gesättigt ist. Dieser erste Teilbereich ist vorzugsweise ein räumlich zusammenhängender Bereich; er kann auch ein punktförmiger Bereich sein, aber auch eine Linie oder eine Fläche. In dem zweiten Teilbereich (d.h. in dem außerhalb des ersten Teils verbleibenden Rest des Untersuchungsbereichs) ist das Magnetfeld genügend stark, um die Partikel in einem Zustand der Sättigung zu halten. Die Magnetisierung ist gesättigt, wenn die Magnetisierung nahezu aller Partikel in ungefähr der Richtung des äußeren Magnetfeldes ausgerichtet ist, so dass mit einer weiteren Erhöhung des Magnetfeldes die Magnetisierung dort wesentlich weniger zunimmt als im ersten Teilbereich bei einer entsprechenden Erhöhung des Magnetfeldes.

Durch Veränderung der Lage der beiden Teilbereiche innerhalb des Untersuchungsbereichs ändert sich die (Gesamt-)Magnetisierung im Untersuchungsbereich. Misst man daher die Magnetisierung im Untersuchungsbereich oder davon beeinflusste physikalische Parameter, dann kann man daraus Informationen über die räumliche Verteilung der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich ableiten.

Zur Veränderung der räumlichen Lage der beiden Teilbereiche im Untersuchungsbereich bzw. zur Änderung der Magnetfeldstärke im ersten Teilbereich kann z.B. ein örtlich und/oder zeitlich veränderliches Magnetfeld erzeugt werden. Dabei kann auch vorgesehen sein, dass die durch die zeitliche Änderung der Magnetisierung im Untersuchungsbereich in wenigstens einer Spule induzierten Signale empfangen und zur Gewinnung von Information über die räumliche Verteilung der magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich ausgewertet werden. Möglichst große Signale lassen sich dadurch erreichen, dass die räumliche Lage der beiden Teilbereiche möglichst schnell verändert wird. Zur Erfassung der Signale kann eine Spule benutzt werden, mit der im Untersuchungsbereich ein Magnetfeld erzeugt wird. Vorzugsweise wird aber mindestens eine gesonderte Spule benutzt.



Geht die Veränderung der räumlichen Lage der Teilbereiche z.B. mittels eines zeitlich veränderlichen Magnetfeldes vonstatten, wird in einer Spule ein ebenfalls periodisches Signal induziert. Der Empfang dieses Signals kann sich aber insofern schwierig gestalten, als die im Untersuchungs-  
5   bereich erzeugten Signale und das zeitlich veränderliche Magnetfeld gleichzeitig wirksam sind; es kann daher nicht ohne weiteres zwischen den durch das Magnetfeld induzierten Signalen und den durch Änderung der Magnetisierung im Untersuchungs-  
bereich induzierten Signalen unterschieden werden. Dieses lässt sich jedoch dadurch vermeiden, dass ein zeitlich veränderliches Magnetfeld in einem ersten Frequenzband auf den Untersuchungs-  
10   bereich einwirkt und von dem in der Spule empfangenen Signal ein zweites Frequenzband, das höhere Frequenzkomponenten enthält als das erste Frequenzband, zur Gewinnung von Information über die räumliche Verteilung der magnetischen Partikel ausgewertet wird. Dabei wird die Tatsache ausgenutzt, dass die Frequenzkomponenten des zweiten Frequenzbandes nur durch eine Änderung der Magnetisierung im Untersuchungs-  
bereich infolge der Nichtlinearität der Magnetisierungskennlinie entstehen können. Wenn das zeitlich veränderliche Magnetfeld  
15   dabei einen sinusförmigen periodischen Verlauf hat, besteht das erste Frequenzband nur aus einer einzigen Frequenzkomponente – der sinusförmigen Grundschiwingung. Hingegen enthält das zweite Frequenzband neben dieser Grundschiwingung auch höhere Harmonische (sog. Oberwellen) der sinusförmigen Grundschiwingung, die zur Auswertung herangezogen werden  
20   können.

Eine bevorzugte Anordnung für das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich dadurch aus, dass die Mittel zur Erzeugung des Magnetfeldes eine Gradientenspulenordnung zur Erzeugung eines magnetischen Gradientenfeldes umfassen, das in dem ersten Teilbereich des  
25   Untersuchungsbereiches seine Richtung umkehrt und einen Nulldurchgang aufweist. Dieses Magnetfeld ist – wenn die Gradienten-Spulenordnung z.B. zwei beiderseits des Untersuchungsbereichs angeordnete gleichartige, aber von gegensinnigen Strömen durchflossene, Wicklungen umfasst (Maxwellspule) – an einem Punkt auf der Wicklungsachse Null und nimmt beiderseits dieses Punktes mit entgegengesetzter Polarität nahezu linear zu. Nur bei den

Partikeln, die sich im Bereich um diesen Feld-Nullpunkt befinden, ist die Magnetisierung nicht gesättigt. Bei den Partikeln außerhalb dieses Bereiches ist die Magnetisierung im Zustand der Sättigung.

- 5 Dabei kann eine Anordnung vorgesehen sein mit Mitteln zur Erzeugung eines dem magnetischen Gradientenfeld überlagerten zeitlich veränderlichen Magnetfeldes zwecks Verschiebung der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich. Der von der Gradienten-
- Spulenordnung erzeugte Bereich wird dabei um den Feld-Nullpunkt herum, d.h. der erste Teilbereich, innerhalb des Untersuchungsbereichs durch das zeitlich veränderliche Magnetfeld
- 10 verschoben. Bei geeignetem zeitlichen Verlauf und Orientierung dieses Magnetfeldes kann auf diese Weise der Feld-Nullpunkt den gesamten Untersuchungsbereich durchlaufen.

- Die mit der Verschiebung des Feldnullpunktes einhergehende Magnetisierungsänderung kann mit einer entsprechenden Spulenordnung empfangen werden. Die zum Empfang der im
- 15 Untersuchungsbereich erzeugten Signale benutzte Spule kann dabei eine Spule sein, die bereits zur Erzeugung des Magnetfeldes im Untersuchungsbereich dient. Es hat jedoch auch Vorteile, zum Empfang eine gesonderte Spule zu verwenden, weil diese von der Spulenordnung entkoppelt werden kann, die ein zeitlich veränderliches Magnetfeld erzeugt. Außerdem kann mit einer Spule – erst recht aber mit mehreren Spulen – ein verbessertes Signal/Rausch-
- 20 Verhältnis erzielt werden.

- Die Amplitude der in der Spulenordnung induzierten Signale ist um so größer, je schneller sich die Position des Feld-Nullpunkt im Untersuchungsbereich ändert, d.h. je schneller sich das dem magnetischen Gradientenfeld überlagerte zeitlich veränderliche Magnetfeld ändert. Es
- 25 ist aber technisch schwierig, einerseits ein zeitlich veränderliches Magnetfeld zu erzeugen, dessen Amplitude ausreicht, um den Feld-Nullpunkt am Punkt des Untersuchungsbereichs zu verschieben und dessen Änderungsgeschwindigkeit genügend groß ist, um Signale mit einer ausreichenden Amplitude zu erzeugen. Besonders geeignet sind hierfür solche Anordnungen mit Mitteln zur Erzeugung eines ersten und wenigstens eines zweiten, dem magnetischen

Gradientenfeld überlagerten Magnetfeldes, wobei das erste Magnetfeld zeitlich langsam und mit großer Amplitude veränderlich ist und das zweite Magnetfeld zeitlich schnell und mit niedriger Amplitude veränderlich ist. Hierbei werden zwei unterschiedlich schnell und mit unterschiedlicher Amplitude veränderliche Magnetfelder – vorzugsweise von zwei Spulenanordnungen – erzeugt. Als weiterer Vorteil ergibt sich, dass die Feldänderungen so schnell sein können (z.B.  $>20$  kHz), dass sie oberhalb der menschlichen Hörgrenze liegen. Dabei kann ebenfalls vorgesehen sein, dass die beiden Magnetfelder im Untersuchungsbereich im wesentlichen zueinander senkrecht verlaufen. Dieses erlaubt die Verschiebung des feldfreien Punktes in einem zweidimensionalen Bereich. Durch ein weiteres Magnetfeld, das eine Komponente besitzt, die senkrecht zu den beiden Magnetfeldern verläuft, ergibt sich eine Erweiterung auf einen dreidimensionalen Bereich. Von Vorteil ist ebenfalls eine Anordnung mit einem der Spulenanordnung nachgeschalteten Filter, das von dem der Spulenanordnung induzierten Signal die Signalkomponenten in einem ersten Frequenzband unterdrückt und die Signalkomponenten in einem zweiten Frequenzband, das höhere Frequenzkomponenten enthält als das erste Frequenzkomponenten durchlässt. Hierbei wird die Tatsache ausgenutzt, dass die Magnetisierungs-Kennlinie in dem Bereich, in dem die Magnetisierung von dem nicht gesättigten in den gesättigten Zustand übergeht, nichtlinear ist. Diese Nichtlinearität bewirkt, dass ein z.B. ein zeitlich sinusförmig verlaufendes Magnetfeld mit der Frequenz  $f$  im Bereich der Nichtlinearität eine zeitlich veränderliche Induktion mit der Frequenz  $f$  (Grundwelle) und ganzzahligen Vielfachen der Frequenz  $f$  (Oberwellen bzw. höhere Harmonische) hervorruft. Die Auswertung der Oberwellen hat den Vorteil, dass die Grundwelle des gleichzeitig zur Verschiebung des feldfreien Punktes wirksamen Magnetfeldes keinen Einfluss auf die Auswertung hat.

25 Gemäß einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens kann vorgesehen sein, dass man diejenigen Zustandsgrößen in einem Untersuchungsbereich erfasst, bei denen magnetische Partikel von dem ersten Zustand in den zweiten Zustand übergehen, insbesondere indem sich die relative Anordnung der magnetischen Partikel in Richtung auf eine Entagglomeration und/oder Entkopplung ändert und/oder die individuellen magnetischen Partikel im Durchschnitt

einen größeren Abstand zueinander einnehmen, oder bei denen die magnetischen Partikel von besagtem zweiten Zustand in besagten ersten Zustand übergehen.

Eine erfindungsgemäße Ausgestaltung des Verfahrens zeichnet sich weiter dadurch aus, dass  
5 die Überführung der magnetischen Partikel von dem ersten Zustand in den zweiten Zustand und/oder von dem zweiten Zustand in den ersten Zustand thermisch, mittels Strahlung, Säure, Base, elektrischer oder magnetischer Felder, Ultraschall und/oder enzymatisch herbeigeführt wird. Beispielsweise können auf die vorhergehend beschriebene Weise, anfänglich freie  
10 Partikel eine kovalente Bindung miteinander eingehen, wenn diese Partikel z.B. mit geeigneten Beschichtungen, die miteinander reagieren können, versehen sind.

Insbesondere wenn magnetische Partikel über kovalente oder koordinative Bindungen verknüpft sind, lassen sich mit dem erfindungsgemäßen Verfahren Zustände bzw. Zustandsänderungen in einem Untersuchungsobjekt, z.B. im tierischen oder menschlichen Gewebe,  
15 untersuchen, bei denen ein Bindungsbruch eintritt, wodurch sich die relative räumliche Lage der vormals verbundenen Partikel zueinander im Untersuchungsbereich ändert. Ist beispielsweise bekannt, bei welchem pH-Wert eine Ester- oder Amidbindung in einem zwei magnetische Partikel verbindenden Spacer-Molekül gespalten wird, lässt dieses unmittelbar  
20 Rückschlüsse auf das Untersuchungsgebiet zu. Die relative Lageänderung der magnetischen Partikel zueinander bedingt durch physikalische, chemische oder biologische Einflußgrößen im Untersuchungsbereich kann mit dem vorangehend beschriebenen Verfahren kenntlich gemacht werden.

Demgemäß wurde gefunden, dass die im Untersuchungsbereich ermittelte Änderung der  
25 räumlichen Verteilung der magnetischen Partikel mit einem lokalen Konzentrations-, Druck-, Scherungs-, Viskositäts-, Temperatur- und/oder einem lokalen pH-Wert korrelierbar ist. Das erfindungsgemäße Verfahren ist demnach geeignet, den Einfluß von Stoffkonzentrationen, Temperatur, Druck, Scherung, pH-Wert und physikalischen Feldern auf die relative Lage bzw. Lageveränderung der magnetischen Partikel zueinander festzustellen und deren Lage

bzw. Lageveränderung mit dem beschriebenen Bildgebungsverfahren zu ermitteln. Auch ist feststellbar, wenn magnetische Partikel aufgrund von z.B. Scherungen zerrieben bzw. zerkleinert werden.

- 5 Gemäß einem weiteren Aspekt des erfindungsgemäßen Verfahrens ist vorgesehen, dass gemäß einem ersten Zustand agglomerierte und/oder aneinander gekoppelte magnetische Partikel in einem räumlich begrenzten, flüssigen festen oder viskosen Medium vorliegen, das physikalisch, chemisch und/oder biologisch modifizierbar, auflösbar und/oder abbaubar ist. Durch das Auflösen der gemeinsamen Umhüllung durch äußere Einflüsse gewinnen die Partikel
- 10 eine größere Bewegungsfreiheit und können sich voneinander entfernen, was sich, wenn die Partikel sich im ersten Teilbereich des Gradientenfeldes befinden, detektieren lässt.

- Alternativ oder auch zusätzlich zu der Möglichkeit, magnetische Partikel über kovalente Bindungen in ihrem gegenseitigen Abstand zueinander zu fixieren, ist nun ebenfalls vorgesehen,
- 15 magnetische Partikel in einem geeigneten Medium derart zu immobilisieren, dass sie möglichst eng beabstandet vorliegen. Durch Einbringung mehrerer solcher räumlich begrenzter Anhäufungen magnetischer Partikel in ein Untersuchungsgebiet entsteht zunächst eine sehr inhomogene Partikelverteilung. Indem man das Medium, in dem die Partikel eingebettet sind, manipuliert, beispielsweise auflöst, abbaut oder sich vergrößern lässt, sind die magnetischen
- 20 Partikel in ihrer Bewegungsfreiheit nicht länger eingeschränkt und können sich je nach den Gegebenheiten im Untersuchungsbereich in diesem verteilen bzw. sind in diesem frei bewegbar.

- Dabei kann vorgesehen sein, dass das Medium Polysaccharide, Stärke, insbesondere
- 25 Dextrine oder Cyclodextrine, Wachse, Öle, Fette oder Gele umfaßt.

Gemäß einer weiteren Ausgestaltung der Erfindung ist es ebenfalls möglich, dass das Medium Mikroorganismen, insbesondere Bakterien, umfaßt.

Indem magnetische Partikel in Bakterien oder Parasiten, z.B. Plasmoide, eingeführt werden, lässt sich z.B. zeitnah verfolgen, wann und unter welchen Bedingungen ein Bakterium in einem Gewebe aufgelöst wird, was zur Folge hat, dass die magnetischen Partikel aus dem Bakterium entweichen können.

5

In einer weiteren Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens ist vorgesehen, dass die magnetischen Partikel im agglomerierten oder aneinander gekoppelten Zustand im Bereich der Oberfläche eines teilchenförmigen, insbesondere flüssigen oder gasförmigen, Mediums lokalisiert sind.

10

Dadurch dass magnetische Partikel z.B. auf dem Grenzbereich oder der Grenzfläche eines Flüssigkeits- oder Geltröpfchens beschränkt sind, lässt sich auf einfache Weise feststellen, wann und unter welchen Bedingungen eine Verkleinerung oder Vergrößerung des Tröpfchenvolumens stattfindet. Beispielsweise lassen sich auf diese Weise Körperflüssigkeiten wie Blut aber auch chemische Verfahrensabläufe, insbesondere in-situ, verfolgen.

15

Danach steht nunmehr ein Verfahren zur Bestimmung einer, insbesondere lokalen, Zustandsänderung in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjektes durch Ermittlung der räumlichen Verteilung magnetischer Partikel in diesem Untersuchungsbereich zur Verfügung,

20

wobei magnetische Partikel in einem ersten Zustand in einem lokal begrenzten Medium agglomeriert und/oder lösbar aneinander gekoppelt vorliegen, und aufgrund lokaler Gegebenheiten in dem Untersuchungsbereich oder der Veränderung der Gegebenheiten in diesem Untersuchungsbereich in einen zweiten Zustand überführt werden, in dem die magnetischen Partikel zumindest teilweise entagglomeriert und/oder voneinander getrennt oder entkoppelt vorliegen. In diesem zweiten Zustand weisen die magnetischen Partikel im Durchschnitt einen größeren Abstand voneinander auf.

25

Erfindungsgemäß ist vorgesehen, dass die magnetischen Partikel bei Anlegen eines äußeren Magnetfeldes, insbesondere mit einer Stärke von etwa 100 mT oder weniger, in Sättigung

gehen. Selbstverständlich sind auch größere Sättigungsfeldstärken für das erfindungsgemäße Verfahren geeignet.

5 Geeignete Magnetfeldstärken liegen für viele Anwendungen schon bei etwa 10 mT oder darunter. Diese Stärke wird bereits für viele Gewebe- oder Organuntersuchungen ausreichen. Aber auch mit Feldstärken im Bereich von 1 mT oder darunter oder von etwa 0,1 mT oder darunter lassen sich gute Messresultate erzielen. Beispielsweise lassen sich bei Magnetfeldstärken von etwa 10 mT oder darunter, von etwa 1 mT oder darunter sowie bei etwa 0,1 mT und darunter Konzentrationsangaben, Temperatur, Druck oder pH-Wert mit hoher Genauigkeit und Auflösung bestimmen.

10

Unter einem äußeren Magnetfeld, bei dem die magnetischen Partikel in Sättigung gehen bzw. vorliegen, soll im Sinne der vorliegenden Erfindung ein solches Magnetfeld verstanden werden, bei dem etwa die Hälfte der Sättigungsmagnetisierung erreicht ist.

15

Geeignete magnetische Partikel sind dabei solche, die bei einem hinreichend kleinen Magnetfeld in Sättigung gehen können. Eine notwendige Voraussetzung hierfür ist, dass die magnetischen Partikel über eine Mindestgröße bzw. ein Minstdipolmoment verfügen. Der Begriff magnetische Partikel im Sinne der vorliegenden Erfindung umfaßt auch magnetisierbare

20 Partikel.

Geeignete magnetische Partikel verfügen günstigerweise über Abmessungen, die klein gegenüber der Größe der Voxel sind, deren Magnetisierung durch das erfindungsgemäße Verfahren ermittelt werden soll. Weiterhin sollte bevorzugterweise die Magnetisierung der Partikel bei möglichst geringen Feldstärken des Magnetfeldes in die Sättigung gelangen. Je geringer die dafür erforderliche Feldstärke ist, desto höher ist das räumliche Auflösungsvermögen bzw. desto schwächer kann das im Untersuchungsbereich zu erzeugende (externe) Magnetfeld sein. Weiterhin sollen die magnetischen Partikel ein möglichst hohes Dipolmoment bzw. eine hohe Sättigungsinduktion haben, damit die Änderung der Magnetisierung

25

möglichst große Ausgangssignale zur Folge hat. Beim Einsatz des Verfahrens für medizinische Untersuchungen ist darüber hinaus wichtig, dass die Partikel nicht toxisch sind.

5 Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird vorgeschlagen, dass das magnetische Partikel ein Monodomänenpartikel ist, das mittels Neel-Rotation ummagnetisierbar ist und/oder dessen Ummagnetisierung mittels Brown'scher Rotation erfolgt.

10 Geeignete magnetische Monodomänenpartikel sind vorzugsweise derart dimensioniert, dass sich in ihnen nur eine einzige magnetische Domäne (die Monodomäne) ausbilden kann bzw. Weiß'sche Bereiche nicht vorliegen. Geeignete Partikelgrößen liegen gemäß einer besonders bevorzugten Variante der Erfindung im Bereich von 20 nm bis ca. 800 nm, wobei die obere Grenze auch vom eingesetzten Material abhängt. Vorzugsweise wird für Monodomänenpartikel auf Magnetit ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), Maghämīt (?- $\text{Fe}_2\text{O}_3$ ) und/oder nichtstöchiometrische magnetische Eisenoxide zurückgegriffen.

Im allgemeinen ist dabei von Vorteil, insbesondere wenn eine schnelle, auf die Neel-Rotation zurückgehende Ummagnetisierung gewünscht ist, dass die Monodomänenpartikel eine niedrige effektive Anisotropie aufweisen. Unter effektiver Anisotropie wird hierbei die aus der Form-Anisotropie und aus der mittleren Kristall-Anisotropie resultierende Anisotropie verstanden.

20 Im vorgenannten Fall erfordert eine Änderung der Magnetisierungsrichtung keine Drehung der Partikel. Alternativ können auch Monodomänenpartikel mit hoher effektiver Anisotropie verwendet werden, wenn angestrebt wird, dass die Ummagnetisierung bei Anlegen eines äußeren Magnetfeldes durch Brown'sche bzw. geometrische Rotation erfolgen soll. Vor allem solche Partikel, deren Ummagnetisierung sowohl auf Neel-Rotation als auch auf Brown'scher

25 Rotation beruht, eignen sich insbesondere für Viskositätsmessungen.

Gemäß einer alternativen Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens kann vorgesehen sein, dass das magnetische Partikel einen hart- oder weichmagnetischen Mehr-



bzw. Multidomänenpartikel darstellt. Diese Multidomänenpartikel stellen zumeist größere magnetische Partikel, in denen sich eine Anzahl magnetischer Domänen ausbilden kann. Geeigneterweise verfügen derartige Mehrdomänenpartikel über eine niedrige Sättigungsinduktion.

- 5 Hartmagnetische Mehrdomänenpartikel weisen im wesentlichen die gleichen magnetischen Eigenschaften auf wie Monodomänenpartikel mit großer effektiver Anisotropie. Weichmagnetische Mehrdomänenpartikel mit kleiner Sättigungsmagnetisierung haben den Vorteil, dass sie beliebig geformt sein können, um im erfindungsgemäßen Verfahren verwendet werden zu können. Weisen sie eine asymmetrische äußere Form auf, eignen sie sich insbesondere auch
- 10 für lokale Viskositätsmessungen im Untersuchungsgebiet. Weichmagnetische Mehrdomänenpartikel mit hoher Sättigungsmagnetisierung sind vorteilhafterweise derart zu gestalten, dass der Entmagnetisierungsfaktor klein wird. Hierbei kommen sowohl symmetrische als auch asymmetrische Formen in Betracht. Beispielsweise kann ein weichmagnetischer Wirkstoff mit hoher Sättigungsmagnetisierung als dünne Beschichtung auf einer Kugel oder einem Würfel,
- 15 die selber nicht magnetisierbar sind, aufgebracht sein. Weichmagnetische Mehrdomänenpartikel mit hoher Sättigungsmagnetisierung, die eine asymmetrische Form, z.B. in Form von Platten oder Nadel haben, können wiederum für Viskositätsmessungen herangezogen werden.

- Demnach eignen sich insbesondere Monodomänenpartikel, deren Ummagnetisierung über Neel- und Brown'sche-Rotation erfolgt, sowie weichmagnetische Mehrdomänenpartikel mit
- 20 kleiner oder großer Sättigungsmagnetisierung, die eine asymmetrische äußere Form aufweisen, für lokale Viskositätsmessungen im Untersuchungsbereich.

- Wie bereits ausgeführt, umfassen die magnetischen Partikel ebenfalls solche Partikel mit einem nicht magnetischen Kern und einer Beschichtung aus einem magnetischen Material. Des weiteren kommen somit grundsätzlich solche magnetischen Partikel in Betracht, die über eine
- 25 niedrige effektive Anisotropie, wie auch solche, die über eine hohe effektive Anisotropie verfügen. Bei Halbhartmagneten sowie insbesondere Hartmagneten ist regelmäßig eine hohe

Koerzitivkraft  $H_c$  erforderlich, um die Magnetisierung auf Null zu bringen. Geeignete hartmagnetische Werkstoffe umfassen Al-Ni-, Al-Ni-Co- und Fe-Co-V-Legierungen sowie Bariumferrit ( $\text{BaO} \cdot 6\text{xFe}_2\text{O}_3$ ).

Gemäß einem weiteren Aspekt des erfindungsgemäßen Verfahrens ist vorgesehen, dass erste magnetische Partikel, verbunden mit mindestens einer funktionellen Bindungseinheit, insbesondere einer funktionellen Gruppe, einer DNA-Sequenz, einer RNA-Sequenz und/oder einem Aptamer, und mindestens zweite magnetische Partikel, verbunden mit mindestens einer funktionellen Bindungseinheit, insbesondere einer funktionellen Gruppe, einer DNA-Sequenz, einer RNA-Sequenz und/oder einem Aptamer, in dem Untersuchungsgebiet vorliegen und/oder eingebracht werden und dass in dem Untersuchungsgebiet mindestens eine Verbindung vorliegt und/oder eingebracht wird, die über mindestens eine erste funktionelle Bindungseinheit, insbesondere eine funktionelle Gruppe, eine komplementäre DNA-Sequenz, eine komplementäre RNA-Sequenz und/oder eine komplementäre Aptamersequenz, verfügt, die mit mindestens einer funktionellen Bindungseinheit der ersten magnetischen Partikel bindend wechselwirkt, und die über mindestens eine zweite funktionelle Bindungseinheit, insbesondere eine funktionelle Gruppe, eine komplementäre DNA-Sequenz, eine komplementäre RNA-Sequenz und/oder eine komplementäre Aptamersequenz, verfügt, die mit mindestens einer funktionellen Bindungseinheit der zweiten magnetischen Partikel bindend wechselwirkt.

Auf diese Weise ist es zum Beispiel möglich, in einem Untersuchungsgebiet oder einer Untersuchungslösung festzustellen, ob ein Zielmolekül, das zum Beispiel über zwei oder mehrere spezifische Anknüpfungsstellen für unterschiedliche funktionelle Bindungseinheiten, die mittelbar oder unmittelbar mit den ersten und zweiten magnetischen Partikeln verbunden sind, vorhanden ist bzw. in welcher Konzentration dieses Zielmolekül vorhanden ist. So können beispielsweise ein erster magnetischer Partikel mit einer DNA-Sequenz A und ein weiterer, zweiter magnetischer Partikel mit einer DNA-Sequenz B verbunden sein. Befindet sich in dem Untersuchungsgebiet bzw. der Untersuchungslösung nun ebenfalls ein Zielmolekül, das sowohl einen Oligonucleotidstrang, der komplementär zu Sequenz A ist, als auch einen

- Oligonucleotidstrang, der komplementär zur Sequenz B ist, aufweist, lassen sich die zwei vorhergehend beschriebenen ersten und zweiten magnetischen Partikel in geringer Entfernung zueinander an dem Zielmolekül fixieren. Auf diese Weise ändert sich für das Untersuchungsgebiet das detektierbare Ummagnetisierungsverhalten, welches gemäß dem geschilderten
- 5 Verfahren beobachtet werden kann. Auf diese Weise lässt sich sehr schnell und effizient ermitteln, ob bzw. welche Bindungspartner in einem Untersuchungsgebiet bzw. einer Untersuchungslösung vorliegen.

- Geht man andererseits von einem Zustand aus, in dem erste und zweite magnetische Partikel über identische oder unterschiedliche Bindungseinheiten an einem gemeinsamen Zielmolekül
- 10 vorliegen, lässt sich im Fall der Spaltung dieser Bindungen, z.B. durch die Anwesenheit geeigneter Enzyme wie DNAsen die räumliche Veränderung der magnetischen Partikel ebenfalls wieder über ein geändertes Ummagnetisierungsverhalten detektieren.

- An magnetischen Partikeln gebundene Oligonucleotidsequenzen bzw. DNA finden sich z.B. bei Perez et al. (J.Am.Chem.Soc., 2002, 124 (12), Seiten 2856 und 2867) sowie bei
- 15 Josephson et al. (Angew. Chem., Int. Ed. 2001, 40 (17), Seiten 3204 bis 3206) beschrieben.

- Magnetische Partikel lassen sich beispielsweise auch dadurch aneinander koppeln, dass man die Oberflächen dieser Partikel vollständig oder teilweise funktionalisiert, zum Beispiel silanisiert, und über ein oder mehrere Spacer-Moleküle eine Verknüpfung zwischen den so funktionalisierten Oberflächen der Partikel herstellt. Die Herstellung silanisierter magnetischer
- 20 Oxidpartikel findet sich zum Beispiel in der US 4,554,088 beschrieben. Silanierte paramagnetische Eisenoxydpartikel sind beispielsweise im Handel als BioMag 4100 bei Paesel & Lorei, Frankfurt, kommerziell erhältlich. Diese Magnetpartikel besitzen einen Durchmesser zwischen 0,5 bis 1,5 µm und sind mit primären Aminogruppen als funktionelle Einheiten belegt. Des weiteren lassen sich magnetische Partikel mit Tosylchlorid aktivieren.

- Gemäß einer weiteren Ausführungsform können die magnetischen Partikel mit einer Polymerbeschichtung versehen werden, zum Beispiel mit einer Polyglutaraldehydhülle, wie in der US 4,267,234 beschrieben, oder mit einer Dextran-Beschichtung, wie in der US 4,452,773
- 5 offenbart. Ferner können die magnetischen Partikel ebenfalls mit einem Überzug aus Polysacchariden, einem Protein und/oder einem Polypeptid versehen sein. Diese Beschichtungen können in einem weiteren Schritt entweder unmittelbar oder wiederum über mindestens ein Spacer-Molekül auf für den Fachmann bekannte Weise kovalent miteinander gekoppelt werden. Selbstverständlich ist es ebenfalls möglich, die magnetischen Partikel mit einer Kunst-
- 10 stoffbeschichtung, zum Beispiel einer Schicht aus einem Polystyrol latex oder aus Polyacrylamid zu versehen, um anschließend eine Kopplung herbeizuführen. Die Art der gewählten Kopplungsreaktionen hängt dabei im wesentlichen von den funktionellen Gruppen auf der Oberfläche der Beschichtung des magnetischen Partikels sowie der funktionellen Gruppen des Spacer-Moleküls ab. Geeignete Kopplungsreaktionen können radikalisch, thermisch, unter
- 15 sauren oder basischen Bedingungen oder mittels Strahlung induziert werden. Die Beschichtung der magnetischen Partikel mit zum Beispiel organischen Polymeren hat zudem den vorteilhaften Effekt, dass die magnetischen Partikel weder im agglomerierten oder aneinander gekoppelten Zustand noch im Zustand freier Beweglichkeit zur Verklumpung aufgrund magnetischer Anziehung neigen.
- 20 Geeignete Agglomerate beschichteter sowie unbeschichteter magnetischer Partikel lassen sich zum Beispiel dadurch erzeugen, dass man eine Anzahl an solchen magnetischen Partikel in eine feste oder viskose Hülle, zum Beispiel in Wachs-, Öl- oder Fettkügelchen oder -tropfen, einbringt. Des weiteren können Agglomerate erhalten werden, indem man eine Anzahl an
- 25 magnetischen Partikeln in Gele, z.B. Agar-Gele, insbesondere quellfähige Gele, oder zum Beispiel Glycerin einschließt bzw. einbettet.

Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren lassen sich z.B. lokale Temperatur-, pH- und/oder Konzentrationswerte oder deren Änderungen dadurch bestimmen, dass man sich ein Bild über

die Verteilung der magnetischen Partikel im Untersuchungsgebiet verschafft, bevor eine Veränderung der in das Untersuchungsgebiet eingebrachten Partikelverteilung einsetzt.

- Beispielsweise tritt bei in Gel- oder Wachströpfchen vorliegenden Partikelagglomeraten eine
- 5 Sättigungsmagnetisierung erst bei höheren Feldstärken auf, womit eine schlechtere Auflösung bzw. eine Unschärfe des erhaltenen Bildes einhergeht. Lösen sich die Agglomerate, z.B. durch Veränderung der Temperatur und/oder des pH-Wertes, auf und nimmt der Abstand zwischen den Partikeln zu, nimmt die Magnetisierungskurve einen steileren Verlauf an und die Sättigungsmagnetisierung wird bereits bei geringerer Feldstärke erreicht, womit sich eine höhere
- 10 Auflösung erzielen lässt. Durch den Abgleich sich ändernder Partikelverteilungen mit einer zuvor, z.B. im Grundzustand, bestimmten Partikelverteilung sind sodann ohne weiteres Rückschlüsse über die Bedingungen, unter denen eine Zustandsänderung im Untersuchungsgebiet einsetzt, sowie über deren Ausmaß zu erhalten.

- Des weiteren kann gemäß einem zweiten Effekt eine Abstandsänderung magnetischer Partikel
- 15 in einem Untersuchungsgebiet mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens auch dadurch kenntlich gemacht werden, dass sich einzelne, d.h. freie magnetische Partikel in einem Magnetfeld isotrop verhalten, wohingegen man für zwei bzw. mehrere agglomerierte bzw. über Spacer-Moleküle aneinander gekoppelte magnetische Partikel ein anisotropes Verhalten feststellt. Hierbei kann beispielsweise derart vorgegangen werden, dass man ein starkes,
- 20 weitgehend homogenes Magnetfeld in einer Richtung anlegt und solange wartet, bis alle magnetischen Partikel ausgerichtet sind. Diesen Zustand hält man mit dem erfindungsgemäßen Verfahren fest, wobei man vorzugsweise ein sehr kurzes Messintervall wählt, um die Ordnung nicht zu stark zu verändern. Dieser Untersuchungsvorgang wird wiederholt, jedoch mit einer veränderten Ausrichtung des Messmagnetfeldes, um aus der Differenz der erhaltenen Mess-
- 25 daten auf ein anisotropes Verhalten rückschließen zu können. Indem man mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens dem Ort, an dem die Anisotropie auftritt, genau bestimmen kann, und sich zudem ohne weiteres feststellen lässt, unter welchen äußeren Vorgaben diese Zustandsänderung bzw. Anisotropie aufgetreten ist, lassen sich wertvolle Angaben, z.B.

hinsichtlich lokaler Temperatur-, pH- und/oder Konzentrationsmessgrößen, in einem kleinen, klar definierten Untersuchungsgebiet ermitteln.

- 5 Ferner kann alternativ oder kumulativ ein weiterer, dritter Beitrag zur lokalen Bestimmung von Parametern im Untersuchungsgebiet genutzt werden, wenn man das Untersuchungsgebiet mit dem erfindungsgemäßen Verfahren untersucht, d.h. mit dem feldfreien Punkt überstreicht. So kann bei kleinen Untersuchungsobjekten bei Vorhandensein einer Hysterese das Antwortsignal des feldfreien Punktes zeitlich verzögert erhalten werden, was sich durch eine relative Verschiebung im erhaltenen Bild bemerkbar macht. Da miteinander gekoppelte bzw. agglomerierte magnetische Partikel einen Einfluß auf die von der Magnetisierungskurve eingeschlossene Fläche haben, lassen sich, bei gegebener Messfrequenz, Rückschlüsse über die Ankopplung bzw. Agglomeration von magnetischen Partikeln ziehen. Das geschilderte Hystereverhalten hat zumeist dann keinen Einfluß auf die ermittelten Daten, wenn sämtliche magnetischen Partikel sehr klein sind, da in diesem Fall der Einfluß der thermischen Energie überwiegt.
- 10
- 15 Damit man mittels der vorangehend beschriebenen Phänomene exakte und verlässliche Daten gewinnen kann, hat es sich als vorteilhaft erwiesen, mindestens eine Kalibrationsmessung vorzuschalten. Dazu mißt man an genügend vielen Orten bei genügend vielen äußeren Einflüssen, die die magnetischen Partikel verändern, mit einer vorgegebenen Sequenz. Diese Sequenz hat dabei derart gestaltet zu sein, dass sich das empfangene Signal von Ort zu Ort und bei verschiedenen äußeren Parametern genügend stark ändert. Punkte und Werte, die man nicht durch Kalibration gemessen hat, werden durch geeignete Interpolation gewonnen. Auf diese Weise erhält man einen Satz an Basisfunktionen. Das im Objekt bzw. Untersuchungsgebiet gemessene Signal wird nach diesen Basisfunktionen entwickelt. Die Entwicklungskoeffizienten lassen sich zu verschiedenen Bildern zusammensetzen, jeweils für
- 20
- 25 verschiedene äußere Parameter. Der Intensitätsanteil in einem bestimmten Ort in dem Untersuchungsgebiet in diesen Bildern kann dabei als ein Maß für den äußeren Parameter an diesem Ort dienen.

Demzufolge wird gemäß einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung ein Auswerteverfahren zur Verfügung gestellt, umfassend im wesentlichen die folgenden Schritte:

- 5 a) Auswahl eines Pfads für die Bewegung des ersten Teilbereichs mit niedriger magnetischer Feldstärke innerhalb des Untersuchungsbereichs,
- b) Registrieren von Referenzdaten mit Referenzproben entlang des Pfads gemäß a) an mindestens einem Ort, insbesondere einer Vielzahl an Orten, bei mindestens zwei, insbesondere einer Vielzahl an, äußeren Parametern unter Verwendung mindestens einer ersten Empfangsspule,
- 10 c) Inter- und/oder Extrapolation der in b) registrierten Referenzdaten auf nicht in Schritt b) registrierte Punkte und äußere Parameter,
- d) Messen des Pfads innerhalb des Untersuchungsbereichs mit einer Sequenz identisch oder im wesentlichen identisch mit der für das Registrieren von Daten mit Referenzproben gemäß b) über mindesten eine erste und/oder zweite Empfangsspule,
- 15 und
- e) Abgleich der gemäß d) erhaltenen Daten mit den Referenzdaten gemäß b) und/oder c), insbesondere durch Fehlerquadratminimierung.

20 In einer weiteren Ausführungsform können in einem sich an den Schritt c) anschließenden Schritt c') die in den Schritten b) und/oder c) erhaltenen Referenzdaten auf die Charakteristiken mindestens einer zweiten, für die Messung in Schritt d) zum Einsatz kommenden Empfangsspule umgerechnet werden.

25 Dabei kann ferner erfindungsgemäß vorgesehen sein, dass die mittels Abgleich in Schritt e) erhaltenen Daten in einem weiteren Schritt f) einem Grauwert für einen Pixel unter Erhalt eines Bildes zugeordnet werden, wobei die relative Pixelstärke für den Grad der ermittelten äußeren Parameter steht.

Ferner kann erfindungsgemäß vorgesehen sein, dass in einem weiteren Schritt g) die in Schritt f) erhaltenen Bilder in einem fusionierten Bild dargestellt werden. Dabei kann z.B. die Helligkeit Auskunft über die Auflösung und die gewählte Farbe Auskunft über einen Parameter wie Temperatur, Konzentration oder pH-Wert im Untersuchungsbereich geben.

5

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich in einer besonders bevorzugten Ausführungsform dadurch aus, dass die Schritte c') bis g) oder d) bis g) mindestens zweimal, insbesondere mehrmals, durchlaufen werden.

- 10 Ein geeigneter Pfad für die Messung von Eigenschaften in einem Untersuchungsbereich kann z.B. in der Weise durchlaufen werden, dass der Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke über die Ansteuerung und/oder Bewegung der Spulenanordnung bewegt wird. Ferner ist es möglich, dass bei stationärem Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke das Untersuchungsobjekt in gewünschter Weise bewegt wird. Auch sind gleichzeitige Bewegung  
15 von Untersuchungsobjekt und Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke möglich.

- Ein Pfad wird durch die räumliche Änderung des feldschwachen bzw. feldfreien Teilbereichs des Gradientenfeldes durch einen Untersuchungsbereich festgelegt. Es handelt sich folglich um einen sogenannten Nullpunktpfad. Ein geeigneter Pfad kann z.B. durch zwei magnetische  
20 Wechselfelder mit unterschiedlicher Richtung aber gleicher Frequenz vorgegeben werden und einen Kreis beschreiben. Alternativ kann das Verhältnis der Frequenzen dieser Felder ein ganzzahliges Vielfaches darstellen und zu gefalteten Strukturen führen. Eine besonders dichte Abtastung und damit auch Referenzierung des Untersuchungsbereichs gelingt, wenn der (Nullpunkts)Pfad eine Lissajous-Figur beschreibt. Die ermittelten Referenzdaten an den  
25 jeweiligen Positionen im Untersuchungsgebiet werden bei mindestens zwei bekannten äußeren Parametern, z.B. unterschiedlichen Temperaturen oder pH-Werten, im Untersuchungsbereich ermittelt und zur Referenzierung herangezogen. Die Referenzprobe kennzeichnet einen Bereich im Untersuchungsgebiet, dessen magnetischer Zustand (z.B. Partikelart, -konzentration und -verteilung) bekannt ist. Die Referenzierung bzw. Kalibration kann sowohl am tatsächlichen



Untersuchungsobjekt also auch an einer (in-vitro) Referenzprobe vorgenommen werden, solange sich die Messbedingungen im Untersuchungsbereich verlässlich nachstellen lassen.

5 Auf die Registrierung von Referenzdaten kann dann verzichtet werden, wenn die Eigenschaften bzw. das Verhalten der magnetischen Partikel in einem referenzierten Untersuchungsgebiet bereits hinreichend bekannt sind und sich aus einer einzigen Registrierung des magnetischen Verhaltens des Untersuchungsbereichs alle erforderlichen Referenzdaten errechnen lassen.

10 Auf die Registrierung von Referenzdaten kann dann verzichtet werden, wenn die Eigenschaften des Kontrastmittels bei den möglichen Parametern des Untersuchungsobjekts genügend genau bekannt sind. Auf diese Weise können bereits die erforderlichen Referenzdaten berechnet werden. Allein über den Nachweis der Änderung des Magnetisierungsverhaltens lassen sich dann Rückschlüsse über physikalische, mechanische, chemische oder  
15 biologische Zustände oder Zustandsänderungen im Untersuchungsgebiet gewinnen.

Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich zur Kontrolle oder Ermittlung von Zustandsänderungen in festen, flüssigen, viskosen und gasförmigen Untersuchungsbereichen bzw. Medien. Dabei können diese Untersuchungsbereiche und Medien in lebendem oder totem  
20 Gewebe oder Organen bzw. in lebenden oder toten Organismen, z.B. Mikroorganismen, Pflanzen oder Menschen vorliegen. Ferner können diese Untersuchungsbereiche oder Medien in organischen oder anorganischen Werkstoffen, z.B. Kunststoffen, vorliegen.

Der vorliegenden Erfindung liegt die überraschende Erkenntnis zugrunde, dass sich allein über  
25 die Änderung der Entfernung magnetischer Partikel zueinander in einem Untersuchungsbereich wertvolle Rückschlüsse in Bezug auf charakteristische physikalische, chemische oder biologische Eigenschaften bzw. Eigenschaftsveränderungen in diesem Untersuchungsbereich gewinnen lassen. Beispielsweise ist es möglich, zwei oder mehrere magnetische Partikel über eine Spacer-Einheit kovalent aneinander zu koppeln, wobei dieser Spacer in Gegenwart

- geeigneter Enzyme gespalten werden kann, wodurch sich die Anwesenheit sowie Konzentration bestimmter Enzyme in einem Untersuchungsbereich ermitteln lässt. Auch kann der Spacer eine charakteristische Ester- oder Amidverknüpfung aufweisen, die nur in Gegenwart spezieller Enzyme gespalten werden. Ebenso können magnetische Partikel kovalent in der
- 5 Weise miteinander verbunden sein, dass in der Kopplungseinheit eine oder mehrere funktionelle Gruppen integriert sind, die sich zum Beispiel unter sauren, basischen oder thermischen Bedingungen spalten lassen. Auf diese Weise ist es möglich, lokal begrenzt eine Trennung der gekoppelten magnetischen Partikel herbeizuführen, wodurch sich zum Beispiel lokale Temperaturen, Druck- und pH-Werte sowie lokale Partikel-Scherungen ermitteln lassen. Ein Vorteil
- 10 des vorliegenden Verfahrens liegt auch darin begründet, dass physikalische, chemische und biologische Informationen über das Untersuchungsgebiet oder Teile davon mit hoher räumlicher Auflösung zugänglich werden. Dieses betrifft sowohl die Untersuchung biologischer wie nicht biologischer Objekte und Phänomene.
- 15 Weitere Einzelheiten und Vorteile der Erfindung können den in den Zeichnungen dargestellten Ausführungen entnommen werden. Es zeigen:
- Fig. 1 einen Feldlinienverlauf eines gemäß dem erfindungsgemäßen Verfahren verwendeten Gradientenfeldes,
- 20 Fig. 2 einen Verlauf der Magnetisierung bei Vorliegen freier magnetischer Partikel,
- Fig. 3 einen Verlauf der Magnetisierung bei einer Feldvariation parallel zur Verbindungsrichtung,
- Fig. 4 den Verlauf der Magnetisierung bei einer Feldvariation senkrecht zur Verbindungsrichtung, und
- 25 Fig. 5 den Verlauf der Magnetisierung bei einem in einer Umhüllung vorliegenden Partikelagglomerat.

Um die magnetischen Partikel im Untersuchungsobjekt 1 beeinflussen zu können sowie zur Erzeugung eines Gradientenfeldes, befinden sich oberhalb und unterhalb des Untersuchungs-

objekts mehrere Spulenpaare, deren Wirkungsbereich den Untersuchungsbereich 2 definiert. Um ebenfalls Aussagen über die räumliche Konzentration der magnetischen Partikel im Untersuchungsobjekt 1 gewinnen zu können, können weitere Spulenpaare vorgesehen sein (nicht abgebildet). Ein erstes Spulenpaar 4 umfaßt dabei die coaxialen, oberhalb und unterhalb des Untersuchungsobjekts angeordneten, identisch aufgebauten Wicklungen 4a und 4b, die von gleich großen Strömen, jedoch mit entgegengesetztem Umlaufsinn durchflossen werden. Das dadurch erzeugte Gradientenmagnetfeld ist in Fig. 1 mit Hilfe der Feldlinien 6 dargestellt. Es hat in Richtung der (senkrechten) Achse des Spulenpaares einen nahezu konstanten Gradienten, und in einem Punkt 8 auf dieser Achse erreicht es den Wert 0. Von diesem feldfreien Punkt ausgehend nimmt die Stärke des Magnetfeldes in allen drei Raumrichtungen mit zunehmendem Abstand zu. In dem gestrichelt angedeuteten Bereich 10 (dem ersten Teilbereich) um den feldfreien Punkt 8 herum ist die Feldstärke so gering, dass die Magnetisierung von dort befindlichen magnetischen Partikeln (nicht abgebildet) nicht gesättigt ist, während sie außerhalb des Bereichs 10 in einem Zustand der Sättigung ist.

15

Fig. 2 zeigt das Verhalten von freien, nicht gekoppelten oder agglomerierten magnetischen Einzelpartikeln im feldschwachen Raum 10 bei Veränderung der räumlichen Lage dieses Bereiches bzw. bei Veränderung der Feldstärke in diesem Untersuchungsbereich. Dem Diagramm ist zu entnehmen, dass die Magnetisierung der magnetischen Partikel sich in Abhängigkeit von der Magnetfeldstärke  $H$  bei Durchlaufen des Nulldurchgangs relativ schnell ändert und den Sättigungszustand bei entsprechend niedriger Magnetfeldstärke erreicht. Auch wird beim Umkehren der Magnetfeldstärke mit erneutem Nulldurchgang eine identische Kennlinie erhalten, d.h. keine Hysterese beobachtet. Das magnetische Verhalten der magnetischen Partikel lässt sich z.B. mit Hilfe geeigneter Spulenanordnungen ohne weiteres exakt erfassen.

25

Dagegen zeigt die Magnetisierung von gekoppelten magnetischen Partikeln, z.B. solchen, die über eine kovalente Spacer-Einheit miteinander verbunden sind, in dem feldschwachen Bereich 10 sowohl in Verbindungsrichtung als auch senkrecht zur Verbindungsrichtung einen

signifikant anderen Verlauf der Magnetisierung als freie magnetische Partikel. Wie der Fig. 3 zu entnehmen ist, ändert sich die Magnetisierung von gekoppelten magnetischen Partikeln in Abhängigkeit von der Magnetfeldstärke in Verbindungsrichtung in der Weise, dass nun Hysterese auftritt. Beobachtet man das magnetische Verhalten gekoppelter magnetischer Partikel bei Änderung der Magnetfeldstärke senkrecht zur Verbindungsrichtung stellt man, wie Fig. 4 zu entnehmen ist, gegenüber freien magnetischen Partikeln einen weniger steilen Verlauf der Magnetkennlinie im Bereich des Nulldurchgangs fest. Für diesen Fall wird demnach die Sättigungsmagnetisierung erst bei einer größeren Feldstärke erreicht. Das unterschiedliche magnetische Verhalten von gekoppelten bzw. agglomerierten magnetischen Partikeln kann nun dazu genutzt werden festzustellen, unter welchen äußeren Bedingungen oder Einflußgrößen ein Wechsel zu freien Einzelpartikeln stattfindet. Ist beispielsweise bekannt, unter welchen Bedingungen, z.B. bei welcher Temperatur oder bei welchem pH-Wert, eine kovalente Bindung gespalten wird, lässt die Veränderung des Magnetisierungsverhaltens im Untersuchungsbereich unmittelbar Rückschlüsse zu auf die dort vorliegenden Gegebenheiten. Selbstverständlich kann in gleicher Weise der umgekehrte Vorgang, d.h. der Übergang von freien magnetischen Partikeln zu gekoppelten bzw. agglomerierten Partikeln sowie das Ausmaß des Übergangs festgestellt werden.

Fig. 5 zeigt das magnetische Verhalten von in einer Umhüllung agglomeriert vorliegenden magnetischen Partikeln in dem feldschwachen Raum 10 bei Änderung der Magnetfeldstärke. Auch für diesen Fall wird bei Veränderung der Magnetfeldstärke mit Nulldurchgang ein Hystereseverhalten beobachtet, wobei die Sättigungsmagnetisierung jeweils bei einer im Vergleich zu freien magnetischen Partikeln höheren Magnetfeldstärke erreicht wird. Somit können im Fall von in Hüllen oder in Tröpfchen agglomerierten magnetischen Partikeln sowohl das verzögerte Erreichen der Sättigungsmagnetisierung als auch das Hystereseverhalten Aufschluß über den Zustand geben, in dem die magnetischen Partikel in dem Untersuchungsbereich vorliegen. Ist beispielsweise bekannt, unter welchen Vorgaben sich ein Hüllenmaterial, z.B. viskoser Natur, auflöst, kann auf diese Weise Auskunft gewonnen werden über die im Untersuchungsbereich herrschenden Bedingungen.

Die in der voranstehenden Beschreibung, den Zeichnungen sowie den Ansprüchen offenbarten Merkmale der Erfindung können sowohl einzeln als auch in jeder beliebigen Kombination für die Verwirklichung der Erfindung in ihren verschiedenen Ausführungsformen wesentlich sein.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur, insbesondere in-situ, Bestimmung von physikalischen, chemischen und/oder biologischen Eigenschaften oder Zustandsgrößen, insbesondere von Stoffkonzentrationen, Temperatur, pH-Wert und/oder physikalischen Feldern, und/oder der Änderung von physikalischen, chemischen und/oder biologischen Eigenschaften oder Zustandsgrößen in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts durch Ermittlung der Veränderung der räumlichen Verteilung von magnetischen Partikeln in diesem Untersuchungsbereich oder in Teilen desselben in Abhängigkeit von der Einwirkung von, insbesondere physikalischen, chemischen und/oder biologischen, Einflußgrößen auf zumindest einen Teilbereich und/oder den, insbesondere physikalischen, chemischen und/oder biologischen, Gegebenheiten in zumindest einem Teilbereich des Untersuchungsbereichs durch die folgenden Schritte:
- 5
- 10
- a) Einbringen von magnetischen Partikeln in zumindest einen Teil des Untersuchungsbereichs in einem ersten Zustand, in dem zumindest ein Teil der zu untersuchenden magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich oder in Teilen desselben agglomeriert und/oder zu zweit oder zu mehreren, insbesondere kovalent, ionisch, koordinativ oder über Wasserstoff-Brückenbindungen oder Van-der-Waals-Bindungen, aneinander gekoppelt, insbesondere in ihrer Bewegungsfreiheit zumindest teilweise eingeschränkt, vorliegen, oder von magnetischen Partikeln in zumindest einen Teil des Untersuchungsbereichs in einem zweiten Zustand, in dem die Partikel entagglomeriert und/oder entkoppelt sowie agglomerierbar und/oder koppelbar
- 15
- 20
- vorliegen,

- b) Erzeugen eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt,
- 5 c) Verändern der, insbesondere relativen, räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich oder Verändern der magnetischen Feldstärke in dem ersten Teilbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert,
- d) Erfassen von Signalen, die von der durch diese Veränderung beeinflussten Magnetisierung im Untersuchungsbereich abhängen, und
- 10 e) Auswerten der Signale zur Gewinnung von Information über die Änderung der räumlichen Verteilung der magnetischen Partikel und/oder über physikalische, chemische und/oder biologische Zustandsgrößen und/oder deren Änderung im Untersuchungsbereich.
- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass man zumindest diejenigen Zustandsgrößen in einem Untersuchungsbereich erfasst, bei denen magnetische Partikel von dem ersten Zustand in den zweiten Zustand übergehen, insbesondere indem sich die relative Anordnung der magnetischen Partikel
- 20 in Richtung auf eine Entagglomeration und/oder Entkopplung ändert und/oder die individuellen magnetischen Partikel im Durchschnitt einen größeren Abstand zueinander einnehmen, oder bei denen die magnetischen Partikel von besagtem zweiten Zustand in besagten ersten Zustand übergehen.

3. Verfahren nach Anspruch 2,

dadurch gekennzeichnet,

dass die Überführung der magnetischen Partikel von dem ersten Zustand in den zweiten Zustand und/oder von dem zweiten Zustand in den ersten Zustand thermisch, mittels Strahlung, Säure, Base, elektrischer oder magnetischer Felder, Ultraschall und/oder enzymatisch herbeigeführt wird.

4. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass die im Untersuchungsbereich ermittelte Änderung der räumlichen Verteilung der magnetischen Partikel mit einem lokalen Konzentrations-, Temperatur-, Druck-, Viskositäts- und/oder einem lokalen pH-Wert korreliert wird bzw. korrelierbar ist.

5. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass gemäß einem ersten Zustand agglomerierte und/oder aneinander gekoppelte magnetische Partikel in einem räumlich begrenzten, festen oder viskosen Medium vorliegen, das physikalisch, chemisch und/oder biologisch modifizierbar, auflösbar und/oder abbaubar ist.

6. Verfahren nach Anspruch 5,

dadurch gekennzeichnet,

dass das Medium Polysaccharide, Stärke, insbesondere Dextrine oder Cyclodextrine, Wachse, Öle, Fette oder Gele darstellt.



7. Verfahren nach Anspruch 5,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass das Medium Mikroorganismen, insbesondere Bakterien, umfaßt.
- 5 8. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die magnetischen Partikel im agglomerierten oder aneinander gekoppelten  
Zustand im Bereich der Oberfläche eines teilchenförmigen, insbesondere flüssigen  
oder gasförmigen, Mediums lokalisiert sind.
- 10 9. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die magnetischen Partikel bei Anlegen eines äußeren Magnetfeldes, insbesondere  
mit einer Stärke von etwa 100mT oder darunter, in Sättigung gehen.
- 15 10. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass das magnetische Partikel ein Multi- oder Monodomänenpartikel ist, der mittels  
Neel-Rotation ummagnetisierbar ist und/oder dessen Ummagnetisierung mittels  
20 Brown'scher Rotation erfolgt.
11. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass das magnetische Partikel ein hart- oder weichmagnetischer Multidomänenpartikel  
25 ist.

12. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass das magnetische Partikel ein Eindomänenpartikel ist, dessen Ummagnetisierung über Neel- und Brown'sche Rotation erfolgt, oder ein weichmagnetischer

Mehrdomänenpartikel mit asymmetrischer Form.

13. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,

dadurch gekennzeichnet,

dass erste magnetische Partikel, verbunden mit mindestens einer funktionellen Bindungseinheit, insbesondere einer funktionellen Gruppe, einer DNA-Sequenz, einer RNA-Sequenz und/oder einem Aptamer, und mindestens zweite magnetische Partikel, verbunden mit mindestens einer funktionellen Bindungseinheit, insbesondere einer

funktionellen Gruppe, einer DNA-Sequenz, einer RNA-Sequenz und/oder einem Aptamer, in dem Untersuchungsgebiet vorliegen und/oder eingebracht werden und

dass in dem Untersuchungsgebiet mindestens eine Verbindung vorliegt und/oder eingebracht wird, die über mindestens eine erste funktionelle Bindungseinheit, insbesondere eine funktionelle Gruppe, eine komplementäre DNA-Sequenz, eine

komplementäre RNA-Sequenz und/oder eine komplementäre Aptamersequenz, verfügt, die mit mindestens einer funktionellen Bindungseinheit der ersten magnetischen

Partikel bindend wechselwirkt, und die über mindestens eine zweite funktionelle

Bindungseinheit, insbesondere eine funktionelle Gruppe, eine komplementäre DNA-Sequenz, eine komplementäre RNA-Sequenz und/oder eine komplementäre

Aptamersequenz, verfügt, die mit mindestens einer funktionellen Bindungseinheit der zweiten magnetischen Partikel bindend wechselwirkt.

14. Verfahren nach einem der vorangehenden Ansprüche,  
dadurch gekennzeichnet,  
dass die Auswertung über die nachfolgenden Schritte erfolgt:
- 5 a) Auswahl eines Pfads für die Bewegung des ersten Teilbereichs mit niedriger magnetischer Feldstärke innerhalb des Untersuchungsbereichs,
- b) Registrieren von Referenzdaten mit Referenzproben entlang des Pfads gemäß a) an mindestens einem Ort, insbesondere einer Vielzahl an Orten, bei mindestens zwei, insbesondere einer Vielzahl an, äußeren Parametern unter Verwendung mindestens einer ersten Empfangsspule,
- 10 c) Inter- und/oder Extrapolation der in b) registrierten Referenzdaten auf nicht in Schritt b) registrierte Punkte und äußere Parameter,
- d) Messen des Pfads innerhalb des Untersuchungsbereichs mit einer Sequenz identisch oder im wesentlichen identisch mit der für das Registrieren von Daten mit Referenzproben gemäß b) über mindesten eine erste und/oder zweite Empfangsspule,
- 15 und
- e) Abgleich der gemäß d) erhaltenen Daten mit den Referenzdaten gemäß b) und/oder c), insbesondere durch Fehlerquadratminimierung.
15. Verfahren nach Anspruch 14,  
20 dadurch gekennzeichnet,  
dass in einem sich an den Schritt c) anschließenden Schritt c') die in den Schritten b) und/oder c) erhaltenen Referenzdaten auf die Charakteristiken mindestens einer zweiten, für die Messung in Schritt d) zum Einsatz kommenden Empfangsspule umgerechnet werden.
- 25

16. Verfahren nach Anspruch 14 oder 15,

dadurch gekennzeichnet,

dass die mittels Abgleich in Schritt e) erhaltenen Daten in einem weiteren Schritt f) einem Grauwert für einen Pixel unter Erhalt eines Bildes zugeordnet werden, wobei die relative Pixelstärke für den Grad der ermittelten äußeren Parameter steht.

17. Verfahren nach Anspruch 16,

dadurch gekennzeichnet,

dass in einem weiteren Schritt g) die in Schritt f) erhaltenen Bilder in einem fusionierten Bild dargestellt werden.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 17,

dadurch gekennzeichnet,

dass die Schrittfolge c') bis g) oder d) bis g) mindestens zweimal, insbesondere mehrmals, durchlaufen wird.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 14 bis 18,

dadurch gekennzeichnet,

dass der Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke über die Ansteuerung und/oder Bewegung der Spulenordnung bewegt wird oder dass bei stationärem Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke das Untersuchungsobjekt bewegt wird oder dass gleichzeitig das Untersuchungsobjekt und der Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke relativ zueinander bewegt werden.

20. Verwendung von Eindomänenpartikeln, deren Ummagnetisierung über Neel- und Brown'sche Rotation erfolgt, und/oder von weichmagnetischen Mehrdomänenpartikeln mit asymmetrischer Form für Viskositätsmessungen, insbesondere gemäß einem Verfahren nach den Ansprüchen 1 bis 19.

## ZUSAMMENFASSUNG

### VERFAHREN ZUR BESTIMMUNG VON ZUSTANDSGRÖSSEN SOWIE VON ZUSTANDSGRÖSSENÄNDERUNGEN

- Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Bestimmung von physikalischen, chemischen und/oder biologischen Zustandsgrößen, insbesondere von Stoffkonzentrationen, Temperatur, pH-Wert und/oder physikalischen Feldern, und/oder der Änderung dieser Zustandsgrößen in einem Untersuchungsbereich eines Untersuchungsobjekts durch Ermittlung der Veränderung der räumlichen Verteilung von magnetischen Partikeln in diesem Untersuchungsbereich in Abhängigkeit von der Einwirkung von Einflußgrößen auf zumindest einen Teilbereich und/oder den Gegebenheiten in zumindest einem Teilbereich des Untersuchungsbereichs durch die folgenden Schritte:
- a) Einbringen von magnetischen Partikeln in zumindest einen Teil des Untersuchungsbereichs in einem ersten Zustand, in dem zumindest ein Teil der zu untersuchenden magnetischen Partikel im Untersuchungsbereich oder in Teilen desselben agglomeriert und/oder zu zweit oder zu mehreren aneinander gekoppelt vorliegen, oder von magnetischen Partikeln in zumindest einen Teil des Untersuchungsbereichs in einem zweiten Zustand, in dem die Partikel entagglomeriert und/oder entkoppelt sowie agglomerierbar und/oder koppelbar vorliegen,
  - b) Erzeugen eines Magnetfeldes mit einem solchen räumlichen Verlauf der magnetischen Feldstärke, dass sich in dem Untersuchungsbereich ein erster Teilbereich mit niedriger magnetischer Feldstärke und ein zweiter Teilbereich mit höherer magnetischer Feldstärke ergibt,
  - c) Verändern der, insbesondere relativen, räumlichen Lage der beiden Teilbereiche in dem Untersuchungsbereich oder Verändern der magnetischen Feldstärke in dem ersten Teilbereich, so dass die Magnetisierung der Partikel sich örtlich ändert,
  - d) Erfassen von Signalen, die von der durch diese Veränderung beeinflussten Magnetisierung im Untersuchungsbereich abhängen, und

- e) Auswerten der Signale zur Gewinnung von Information über die Änderung der räumlichen Verteilung der magnetischen Partikel und/oder über physikalische, chemische und/oder biologische Zustandsgrößen oder deren Änderung im Untersuchungsbereich.

Fig. 1

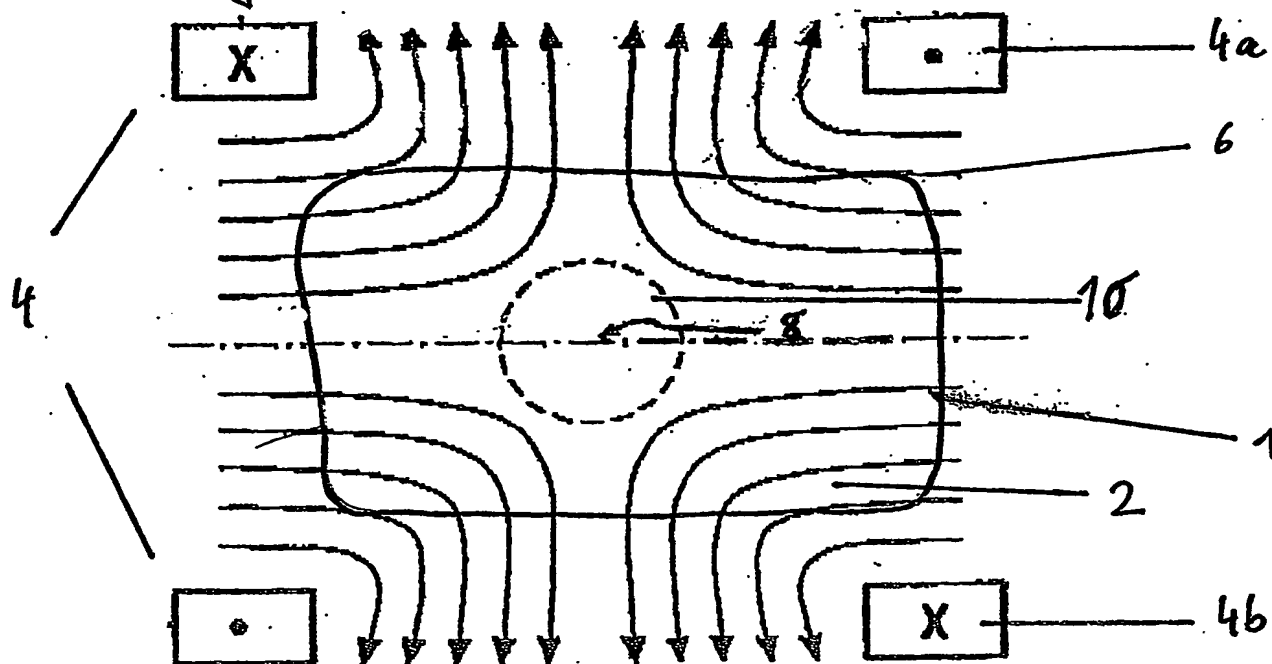


Fig. 2

Einzelpartikel

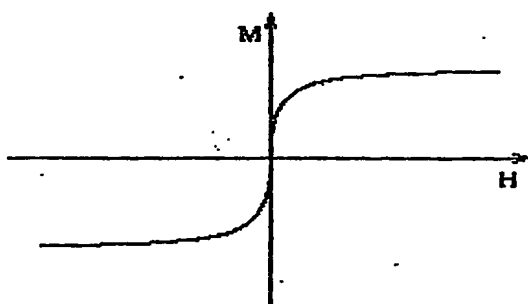


Fig. 3

2 gekoppelte Partikel

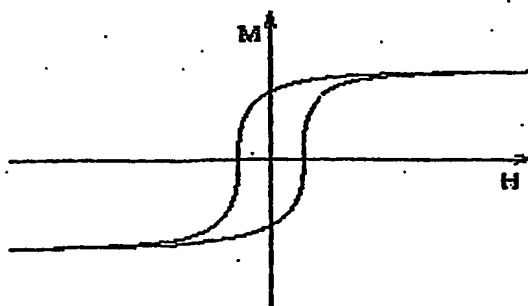




Fig. 4

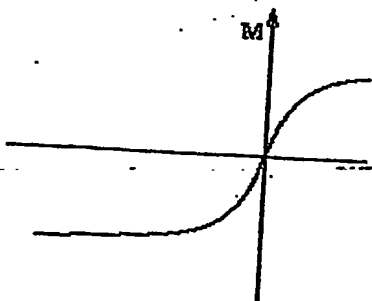
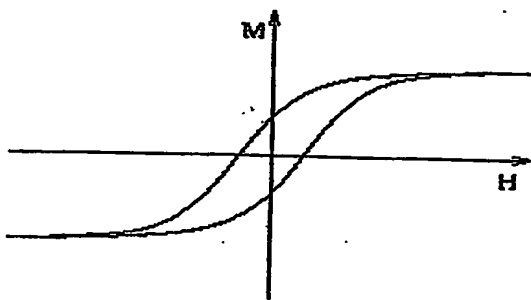
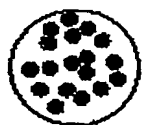


Fig. 5



PCT/IB2004/050449



This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**